

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 11 月 21 日 (21.11.2002)

PCT

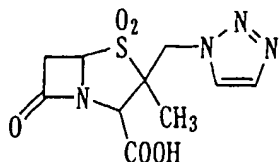
(10) 国際公開番号
WO 02/092605 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 499/87, (72) 発明者; および
A61K 31/431, A61P 31/04 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 島林 昭裕
(SHIMABAYASHI, Akihiro) [JP/JP]; 〒771-0193 徳
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04595 島県 徳島市 川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株
式会社徳島研究所内 Tokushima (JP). 谷口 重俊
(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 13 日 (13.05.2002) (YAGUCHI, Shigetoshi) [JP/JP]; 〒771-0193 徳島県 徳
島市 川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株式会社徳島
(25) 国際出願の言語: 日本語 研究所内 Tokushima (JP).
(26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒
541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜
(30) 優先権データ: 特願2001-142760 2001 年 5 月 14 日 (14.05.2001) JP T N K ビル Osaka (JP).
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚化学
株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒540-0021 大阪府 大阪市 中央区大手通 3 丁目 2 番
2 7 号 Osaka (JP). 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO
PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054
東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地 Tokyo (JP).
(81) 指定国 (国内): BR, CA, CN, IN, KR, MX, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: CRYSTAL OF HYDRATE OF β -LACTAM COMPOUND

(54) 発明の名称: β -ラクタム化合物の水和物結晶

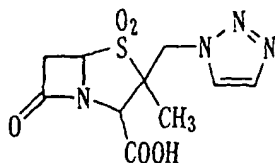


(1)

(57) Abstract: Crystals of a hydrate of the β -lactam compound represented by the formula. (1) The crystalline hydrate is produced by regulating an aqueous solution containing a tazobactam salt so as to have an organic-solvent content of 0.1 wt.% or lower, cooling the aqueous solution, and then adding an acid to the aqueous solution to thereby crystallize the hydrate. The crystalline β -lactam hydrate compound has excellent storage stability.

(57) 要約:

本発明の β -ラクタム化合物は、式



(1)

で表される β -ラクタム化合物の水和物結晶である。結晶形態にある本発明の水和物は、タゾバクタム塩を含む水溶液中の有機溶媒の含有量を 0.1 重量%以下に調整し、水溶液を冷却した後、該水溶液に酸を加えて晶析させることにより製造される。本発明の β -ラクタム水和水和物化合物の結晶は、保存安定性に優れている。



2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

 β -ラクタム化合物の水和物結晶

技 術 分 野

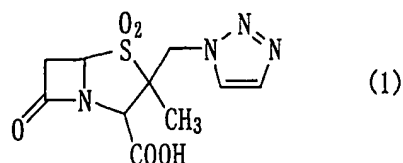
本発明は、 β -ラクタム化合物の水和物結晶に関する。

5

背 景 技 術

2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシドは、下記式(1)で表される β -ラクタム化合物であり、「タゾバクタム」という一般名で呼ばれている。

10

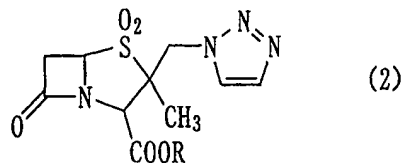


(1)

タゾバクタムは、それ自体の抗菌活性が極めて弱く、単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出する各種の β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、 β -ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、 β -ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、 β -ラクタマーゼ産生菌に対しても該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる

(最新抗生物質要覧、第10版、酒井克治著、第113頁参照)。例えば、タゾバクタムのナトリウム塩とピペラシリン(β -ラクタマーゼによって容易に不活性化される抗菌剤)とを有効成分とする薬剤が市販され、汎用されている。

20 従来、タゾバクタムは、特許第2648750号公報に記載の方法に従い、一般式(2)



(2)

25 [式中Rはフェニル環上に置換基として電子供与性基を有するベンジル基、フェニル環上に電子供与性基を有することのあるジフェニルメチル基又はtert-ブチル基を示す。]

で表される β -ラクタム化合物とクレゾールとを反応させることにより製造されている。

タゾバクタムは水難溶性化合物であり、塩の形態に変換すると水溶性になる性質を有している。この性質を利用して、タゾバクタムの単離、精製が行われている。

即ち、上記特許公報によれば、生成するタゾバクタムを含む反応混合物に、塩
5 基性化合物、水及び疎水性有機溶媒を加え、タゾバクタムを塩の形態に変換し、水層に抽出した後、水層を酸性にすることにより目的とするタゾバクタムを晶析させている。

上記特許公報に記載されている方法で得られるタゾバクタム結晶は、安定性に
10 乏しく、常温で長期間保存すると、分解してその純度が低下するという問題を有している。

タゾバクタムは、純度が僅かでも低下すると、医薬品として規格外になり、処方
できなくなる。また、タゾバクタムの分解により β -ラクタマーゼ阻害活性が低下し、併用される抗菌剤がその抗菌作用を十分に発揮できなくなる虞れがある。
タゾバクタムと抗菌剤との併用剤が医薬として使用されるためには、タゾバクタ
15 ムの純度低下を回避する必要がある。

そこで、上記方法で製造されるタゾバクタムは、冷蔵保存する等の純度低下を回避する措置が講じられている。

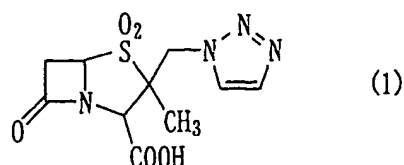
発 明 の 開 示

本発明の一つの目的は、保存安定性に優れたタゾバクタム結晶を提供すること
20 である。

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねてきた。その結果、従来法によりタゾバクタム結晶を晶析させるに当たり、水溶液に含まれている有機溶媒の割合を特定レベル以下に調節し、更に該水溶液の液温を特定温度以下に維持しつつ該水溶液のpH値を特定値以下に調整することにより、保存安定性に優れた
25 タゾバクタム水和物結晶が得られることを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

本発明によれば、式(1)

3



で表される β -ラクタム化合物の水和物結晶が提供される。

- 5 本発明の式(1)で表される β -ラクタム化合物の水和物結晶は、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシドからなり、且つ結晶水を有している結晶である。このような β -ラクタム化合物の水和物結晶は、例えば、モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線回折スペクトルに特徴づけられ、下記格子面間隔にピークを有して
- 10 いる。

d (格子面間隔)

| | |
|----|-------------|
| | 8.818~9.747 |
| | 7.024~7.763 |
| | 6.864~7.586 |
| 15 | 5.839~6.453 |
| | 5.351~5.914 |
| | 5.219~5.768 |
| | 5.124~5.664 |
| | 4.860~5.372 |
| 20 | 4.810~5.317 |
| | 4.374~4.835 |
| | 4.116~4.550 |
| | 3.985~4.405 |
| | 3.938~4.352 |
| 25 | 3.664~4.050 |
| | 3.627~4.009 |
| | 3.555~3.929 |
| | 3.508~3.877 |
| | 3.460~3.824 |

| | |
|---|---------------------|
| | 3. 4 2 4 ~ 3. 7 8 5 |
| | 3. 1 7 9 ~ 3. 5 1 3 |
| | 2. 8 2 4 ~ 3. 1 2 1 |
| | 2. 7 7 3 ~ 3. 0 6 5 |
| 5 | 2. 7 5 2 ~ 3. 0 4 2 |

更に、上記のX線回折スペクトルのピーク（格子面間隔）を有する本発明の水和物結晶の中でも、次の格子面間隔にピークを有し、ピークの相対強度が次の通りのX線回折スペクトルを有するものが好ましい。

| | d (格子面間隔) | 相対強度 (I / I _o) |
|----|---------------------|----------------------------|
| 10 | 8. 8 1 8 ~ 9. 7 4 7 | 0. 0 1 ~ 0. 6 0 |
| | 7. 0 2 4 ~ 7. 7 6 3 | 0. 0 1 ~ 0. 2 8 |
| | 6. 8 6 4 ~ 7. 5 8 6 | 0. 4 6 ~ 1. 0 0 |
| | 5. 8 3 9 ~ 6. 4 5 3 | 0. 0 1 ~ 1. 0 0 |
| | 5. 3 5 1 ~ 5. 9 1 4 | 0. 0 3 ~ 1. 1 9 |
| 15 | 5. 2 1 9 ~ 5. 7 6 8 | 0. 0 1 ~ 1. 0 0 |
| | 5. 1 2 4 ~ 5. 6 6 4 | 0. 0 1 ~ 0. 7 5 |
| | 4. 8 6 0 ~ 5. 3 7 2 | 0. 0 1 ~ 0. 8 5 |
| | 4. 8 1 0 ~ 5. 3 1 7 | 0. 0 4 ~ 0. 3 4 |
| | 4. 3 7 4 ~ 4. 8 3 5 | 0. 0 1 ~ 1. 0 0 |
| 20 | 4. 1 1 6 ~ 4. 5 5 0 | 0. 0 1 ~ 0. 3 1 |
| | 3. 9 8 5 ~ 4. 4 0 5 | 0. 0 1 ~ 0. 4 5 |
| | 3. 9 3 8 ~ 4. 3 5 2 | 0. 0 3 ~ 0. 2 3 |
| | 3. 6 6 4 ~ 4. 0 5 0 | 0. 0 7 ~ 0. 3 5 |
| | 3. 6 2 7 ~ 4. 0 0 9 | 0. 1 2 ~ 0. 5 4 |
| 25 | 3. 5 5 5 ~ 3. 9 2 9 | 0. 0 1 ~ 0. 2 4 |
| | 3. 5 0 8 ~ 3. 8 7 7 | 0. 0 2 ~ 0. 2 6 |
| | 3. 4 6 0 ~ 3. 8 2 4 | 0. 0 1 ~ 0. 2 6 |
| | 3. 4 2 4 ~ 3. 7 8 5 | 0. 0 5 ~ 0. 5 7 |
| | 3. 1 7 9 ~ 3. 5 1 3 | 0. 0 9 ~ 0. 2 9 |

2. 8 2 4 ~ 3. 1 2 1 0. 0 2 ~ 0. 3 0

2. 7 7 3 ~ 3. 0 6 5 0. 0 2 ~ 0. 2 4

2. 7 5 2 ~ 3. 0 4 2 0. 0 1 ~ 0. 2 3

本発明において、X線回折スペクトルの測定は、X線回折スペクトロメーター
5 (株式会社リガク製のRINT2000/PC(商品名))を用いて行った。

本発明の式(1)で表される β -ラクタム化合物の水和物結晶(タゾバクタムの水和物結晶)の製造方法について、以下に説明する。

本発明のタゾバクタムの水和物結晶は、例えば、タゾバクタム塩を含む水溶液中の有機溶媒の含有量を0.1重量%以下に調整し、水溶液を冷却した後、該水
10 溶液に酸を加えてタゾバクタム結晶を晶析させることにより製造される。

タゾバクタム塩を含む水溶液は、例えば特許第2648750号明細書に記載の方法に従い、式(2)で表される β -ラクタム化合物とクレゾールとを反応させてタゾバクタムを生成させ、次いでタゾバクタムを含む反応混合物にメチルイソブチルケトン等の疎水性有機溶媒を加えて0~5℃に冷却し、更に炭酸水素ナ
15 トリウム等の塩基性化合物と水とを加えて混合し、水層を分離することによって容易に調製できる。

また、タゾバクタム塩を含む水溶液は、特許第2648750号明細書に従って製造されるタゾバクタムを、塩基性化合物で処理してタゾバクタム塩とし、これを水に溶解させることにより調製してもよい。

20 本発明で用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩等を挙げることができる。これらの中でも、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩が好ましい。これらの塩基性化合物は、1種を単
25 で使用でき又は2種以上を併用できる。

本発明のタゾバクタム塩には、タゾバクタムのナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が含まれる。

水溶液中に含有されるタゾバクタム塩の濃度は、限定されるものではなく、広い範囲内から適宜選択することができる。水溶液中のタゾバクタム塩濃度は、目

的とする水和物の晶析効率、作業性等を考慮すると、通常 1 ～ 50 重量%、好ましくは 5 ～ 20 重量%であるのがよい。

本発明においては、タゾバクタム塩を含有する水溶液の pH を 3 以下に調整するに先立ち、該水溶液中に含まれる有機溶媒の含有量を 0.1 重量%以下まで低減することが必須である。この有機溶媒には、上記水溶液を調製するに当たって用いられる疎水性有機溶媒及びタゾバクタム製造原料であるクレゾールの両者が含まれている。

タゾバクタム塩を含有する水溶液中の有機溶媒含有量を 0.1 重量%以下のレベルに減少させるに当たっては、タゾバクタム塩を含有する水溶液を吸着剤で処理すればよい。

吸着剤としては、公知のものを広く使用でき、例えば合成樹脂吸着剤、活性炭等を挙げることができる。

合成樹脂吸着剤としては、例えば、スチレンとジビニルベンゼンとからなる架橋ポリマー、メタクリル酸エステルとエチレングリコールジメタクリレートとからなる架橋ポリマー等を挙げることができる。本発明で使用される市販の合成樹脂吸着剤は、例えば、アンバーライト XAD（商品名、ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP（商品名、三菱化学（株）製）等を含む。

タゾバクタム塩を含有する水溶液を吸着剤で処理する方法を具体的に示すと、例えば吸着剤をカラム等に充填し、これにタゾバクタム塩の水溶液を 1 回又は 2 回以上通過させる方法、タゾバクタム塩の水溶液に吸着剤を添加し、混合する方法等を挙げることができる。

吸着剤の使用量は、処理されるタゾバクタム塩の水溶液の量等に応じて適宜選択することができる。この処理は、通常 20 ～ 30℃ の温度下で行われる。

本発明の次の工程においては、有機溶媒含有量を通常 0.1 重量%以下、好ましくは 0.08 重量%以下に調節した水溶液を冷却しつつ、該水溶液に酸を加えてタゾバクタムの水和物結晶を析出させる。

酸添加工程において、タゾバクタム塩の水溶液の冷却温度としては、通常 10℃ 以下、好ましくは 0 ～ 5℃ がよい。タゾバクタム塩の水溶液の液温が上記特定の温度より高い場合には、その後該水溶液に酸を加えて pH を 3 以下に調節した

としても、目的とするタゾバクタムの水和物結晶を析出させることはできない。

晶析工程において、タゾバクタム塩含有水溶液のpH値は、3以下に維持される。目的とする水和物結晶の晶析効率、作業性、経済性等を考慮すると、水溶液のpHを好ましくは0.5～1.5程度、より好ましくは0.6～1程度に調整するの
5 するのがよい。

使用される酸としては、例えば、硝酸、塩酸、硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。これらの中でも、無機酸が好ましく、塩酸が最も好ましい。これらの酸は、1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。

上記pH調整により、水溶液中に、タゾバクタム水和物結晶が析出する。タゾ
10 バクタム水和物結晶は、濾過、遠心分離等の通常の分離手段により、反応系から容易に単離、精製できる。

発明の効果

本発明のタゾバクタム水和物結晶は、保存安定性に優れており、長期間常温保存してもタゾバクタム水和物結晶が実質的に分解を起こすことがない。

15 また、本発明のタゾバクタム水和物結晶は、該結晶と併用される抗菌剤の抗菌性能を十分に発揮させ得るという優れた特性を有している。

本発明のタゾバクタム水和物結晶は、細菌が産出する各種のβ-ラクタマーゼと不可逆的に結合し、β-ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、β-ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、
20 β-ラクタマーゼ産生菌に対しても該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、参考例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

参考例1

25 特許第2648750号に記載の実施例1に従い、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシド（タゾバクタム）の結晶を製造した。

即ち、m-クレゾール80mlを50～55℃に加温しているところへ、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシド

のジフェニルメチルエステル 10 g を加え、温度を維持しながら 2 時間反応を行った。

反応終了後、メチルイソブチルケトン 240 ml を加え、0～5℃に冷却した。水 23 ml、次いで炭酸水素ナトリウム 2.3 g を加え、抽出を行った。有機層を分離し、有機層に水 12 ml 及び炭酸水素ナトリウム 0.7 g を加え、再度抽出を行った。分離した水層を合せて、メチルイソブチルケトン 18 ml で洗浄し、0～5℃に冷却し、6N-塩酸を加えて水層の pH を 1 に調整した。析出した 2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシドを濾別し、少量の冷水で洗浄し乾燥すると、タゾバクタムの白色結晶が得られた。

上記で得られたタゾバクタム白色結晶の X 線回折スペクトルは次の通りであった。この X 線回折スペクトルは、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られる X 線回折スペクトルである。

| | d (格子面間隔) | 相対強度 (I/I_0) |
|----|-----------|------------------|
| 15 | 9.2437 | 0.42 |
| | 8.8734 | 0.18 |
| | 8.6651 | 0.05 |
| | 7.5317 | 0.19 |
| | 7.2017 | 0.72 |
| 20 | 6.6516 | 0.30 |
| | 6.1205 | 1.00 |
| | 6.0130 | 0.44 |
| | 5.9014 | 0.28 |
| | 5.5902 | 0.38 |
| 25 | 5.4735 | 0.81 |
| | 5.3681 | 0.36 |
| | 5.1040 | 0.55 |
| | 5.0350 | 0.19 |
| | 4.8863 | 0.48 |

| | | |
|----|------------|--------|
| | 4. 7 5 1 3 | 0. 1 1 |
| | 4. 5 9 5 2 | 0. 6 1 |
| | 4. 3 2 4 6 | 0. 2 3 |
| | 4. 1 7 9 6 | 0. 5 7 |
| 5 | 4. 1 3 7 3 | 0. 2 3 |
| | 3. 8 4 3 8 | 0. 2 8 |
| | 3. 8 0 8 1 | 0. 4 2 |
| | 3. 7 3 5 5 | 0. 1 7 |
| | 3. 6 8 9 7 | 0. 1 4 |
| 10 | 3. 6 2 7 4 | 0. 2 3 |
| | 3. 5 9 5 7 | 0. 2 3 |
| | 3. 5 0 3 7 | 0. 1 5 |
| | 3. 4 7 4 1 | 0. 1 7 |
| | 3. 3 3 8 5 | 0. 1 7 |
| 15 | 3. 2 8 5 3 | 0. 1 0 |
| | 2. 9 6 6 5 | 0. 2 5 |
| | 2. 9 0 9 9 | 0. 2 3 |
| | 2. 8 8 7 3 | 0. 1 8 |
| | 2. 7 2 5 0 | 0. 2 5 |

20 実施例 1

参考例 1 と同様にして、 m -クレゾール 80 ml を 50～55℃に加温しているところへ、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシドのジフェニルメチルエステル 10 g を加え、温度を維持しながら 2 時間反応を行った。

- 25 反応終了後、メチルイソブチルケトン 240 ml を加え、0～5℃に冷却した。これに水 23 ml、次いで炭酸水素ナトリウム 2.3 g を加え、抽出を行った。有機層を分離し、有機層に水 12 ml 及び炭酸水素ナトリウム 0.7 g を加え、再度抽出を行った。分離した水層を合せて、メチルイソブチルケトン 18 ml で洗浄した。

この水溶液中のm-クレゾール濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定したところ、約0.84重量%であった。また、メチルイソブチルケトン濃度をガスクロマトグラフィーにより測定したところ、約1.3重量%であった。

この水溶液を、合成樹脂吸着剤（商品名：ダイヤイオンHP-20、三菱化学（株）製）10mlを充填したカラムに通し、引続き水30mlを該カラムに通し、得られた全てのフラクションを合せた。この溶液中のm-クレゾール濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定したところ、約0.044重量%であった。また、メチルイソブチルケトン濃度をガスクロマトグラフィーにより測定したところ、約0.036重量%であった。

10 この水溶液を5℃以下に冷却した後、その温度を維持しながら、塩酸を加え、pHを0.5～1.0の範囲に調整した。析出した結晶を濾取し、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸 S, S-ジオキシドの水和物の白色結晶を得た。

上記で得られる白色結晶を元素分析したところ、下記に示す結果が得られ、該
15 白色結晶がタゾバクタムの1/2水和物結晶であることを確認した。

元素分析値 ($C_{10}H_{12}N_4O_5S \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) H: 4.24 C: 38.83 N: 18.11

実測値 (%) H: 4.16 C: 38.80 N: 18.19

タゾバクタム水和物白色結晶のX線回折スペクトル（モノクロメーターを通した
20 $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線回折スペクトル）は次の通りであった。

| | d (格子面間隔) | 相対強度 (I/I_0) |
|----|-----------|------------------|
| | 9.2825 | 0.28 |
| | 7.3937 | 0.12 |
| 25 | 7.2251 | 1.00 |
| | 6.1459 | 0.72 |
| | 5.6326 | 0.11 |
| | 5.4938 | 0.74 |
| | 5.3941 | 0.33 |

11

| | | |
|----|------------|--------|
| | 5. 1 1 5 7 | 0. 3 5 |
| | 5. 0 6 3 5 | 0. 1 9 |
| | 4. 6 0 4 6 | 0. 5 2 |
| | 4. 3 3 3 0 | 0. 1 6 |
| 5 | 4. 1 9 5 2 | 0. 1 7 |
| | 4. 1 4 4 9 | 0. 1 3 |
| | 3. 8 5 7 0 | 0. 2 1 |
| | 3. 8 1 7 8 | 0. 3 3 |
| | 3. 7 4 1 7 | 0. 1 2 |
| 10 | 3. 6 9 2 7 | 0. 1 4 |
| | 3. 6 4 2 1 | 0. 1 3 |
| | 3. 6 0 4 3 | 0. 3 1 |
| | 3. 3 4 5 9 | 0. 1 9 |
| | 2. 9 7 2 3 | 0. 1 6 |
| 15 | 2. 9 1 9 1 | 0. 1 3 |
| | 2. 8 9 7 0 | 0. 1 2 |

参考例 1 で得られたタゾバクタム結晶の X 線回折スペクトルと実施例 1 で得られたタゾバクタム結晶の X 線回折スペクトルを比較すると、前者のスペクトルのピーク数が約 2 倍多く、異なる格子面間隔に数多くのピークが存在することが明らかであり、両者の結晶形態は明らかに異なっていることが確認できた。

試験例 1

参考例 1 及び実施例 1 で得られたタゾバクタム結晶各 10 g を、それぞれ別の試験管に入れ、密封して室温で 1 年間保存した。この間、室温は 10 ～ 34℃ の範囲で変動した。

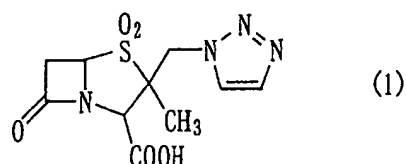
その後、参考例 1 及び実施例 1 で得られたタゾバクタム結晶の純度を調べたところ、実施例 1 で得られた結晶の純度が 99.8% であったのに対し、参考例 1 で得られた結晶の純度は 95% であった。

このことから、本発明のタゾバクタム水和物結晶は、従来のタゾバクタム結晶に比し、保存安定性の点で優れていることが明らかになった。

請求の範囲

1. 式(1)

5



で表されるβ-ラクタム化合物の水和物結晶。

2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線回折スペクトルが下記格子面間隔にピークを有する請求の範囲第1項に記載の水和物結晶。

10

d (格子面間隔)

8.818~9.747

7.024~7.763

6.864~7.586

5.839~6.453

15

5.351~5.914

5.219~5.768

5.124~5.664

4.860~5.372

4.810~5.317

20

4.374~4.835

4.116~4.550

3.985~4.405

3.938~4.352

3.664~4.050

25

3.627~4.009

3.555~3.929

3.508~3.877

3.460~3.824

3.424~3.785

3. 179~3. 513

2. 824~3. 121

2. 773~3. 065

2. 752~3. 042

- 5 3. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線回折スペクトルが下記格子面間隔及び相対強度で特徴づけられる請求の範囲第2項に記載の水和物結晶。

| | d (格子面間隔) | 相対強度 (I/I_0) |
|----|---------------|------------------|
| | 8. 818~9. 747 | 0. 01~0. 60 |
| 10 | 7. 024~7. 763 | 0. 01~0. 28 |
| | 6. 864~7. 586 | 0. 46~1. 00 |
| | 5. 839~6. 453 | 0. 01~1. 00 |
| | 5. 351~5. 914 | 0. 03~1. 19 |
| | 5. 219~5. 768 | 0. 01~1. 00 |
| 15 | 5. 124~5. 664 | 0. 01~0. 75 |
| | 4. 860~5. 372 | 0. 01~0. 85 |
| | 4. 810~5. 317 | 0. 04~0. 34 |
| | 4. 374~4. 835 | 0. 01~1. 00 |
| | 4. 116~4. 550 | 0. 01~0. 31 |
| 20 | 3. 985~4. 405 | 0. 01~0. 45 |
| | 3. 938~4. 352 | 0. 03~0. 23 |
| | 3. 664~4. 050 | 0. 07~0. 35 |
| | 3. 627~4. 009 | 0. 12~0. 54 |
| | 3. 555~3. 929 | 0. 01~0. 24 |
| 25 | 3. 508~3. 877 | 0. 02~0. 26 |
| | 3. 460~3. 824 | 0. 01~0. 26 |
| | 3. 424~3. 785 | 0. 05~0. 57 |
| | 3. 179~3. 513 | 0. 09~0. 29 |
| | 2. 824~3. 121 | 0. 02~0. 30 |

14

2. 773 ~ 3. 065 0. 02 ~ 0. 24

2. 752 ~ 3. 042 0. 01 ~ 0. 23

4. 1 / 2 水和物である請求の範囲第3項に記載の水和物結晶。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D499/87, A61K31/431, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D499/87, A61K31/431, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | Chemical Abstracts, 2000, Vol.133, Abstract No.133: 232796 Preparation and application of tazobactam semihydrate. CN 1236781 A (Chinese), 01 December, 1999 (01.12.99), (Family: none) | 1-4 |
| X A | WO 95/12601 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 May, 1995 (11.05.95), & EP 678095 A & JP 08-505645 A & US 5763603 A | 1-2 3-4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2002 (12.07.02)Date of mailing of the international search report
30 July, 2002 (30.07.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

| | | |
|--|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D499/87, A61K31/431, A61P31/04 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D499/87, A61K31/431, A61P31/04 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Chemical Abstracts, 2000, Vol.133, Abstract No. 133:232796 Preparation and application of tazobactam semihydrate. CN 1236781 A 1999.12.01 (Chinese). (ファミリーなし) | 1-4 |
| X A | WO 95/12601 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 1995.05.11 & EP 678095 A & JP 08-505645 A & US 5763603 A | 1-2 3-4 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 12.07.02 | 国際調査報告の発送日 30.07.02 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 | 4P 9164 |